

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 57021320 A

(43) Date of publication of application: 04.02.1982

(51) Int. Cl. A61K 31/13
A61K 31/165

(21) Application number: 55093853
(22) Date of filing: 11.07.1980

(71) Applicant: CHUGAI PHARMACEUT CO LTD
(72) Inventor: HONDA NARIMITSU
NAGAI HIDEAKI
HINOHARA YOSHIKAZU
KOIZUMI MASUO
MURAKAMI YASUSHI
NAKANO HIDEKI

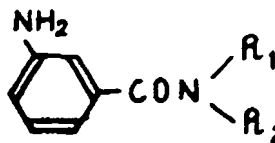
(54) BLOOD SUGAR LEVEL DEPRESSING AGENT

COPYRIGHT: (C)1982,JPO&Japio

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a blood sugar level depressing agent containing a VSHF benzamide derivative as an active component.

CONSTITUTION: An agent containing the compound of formula [R₁ and R₂ are H, alkyl, (substituted) aralkyl, or (substituted) phenyl] as an active component. The compound of formula has excellent insulin biosynthesis promoting activity and blood sugar level depressing activity. It is effective at a dose of 0.1W100mg/kg for man, and maintains the activity for $\geq 24\text{hr}$ by the administration of 0.1W100mg/kg, once a day. The compound of formula can be prepared easily e.g. by reducing the corresponding m-nitrobenzoic acid amide by conventional method.



⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭57-21320

⑪ Int. Cl.³
A 61 K 31/13
31/165

識別記号
ADP
ADP

庁内整理番号
6408-4C
6408-4C

⑬ 公開 昭和57年(1982)2月4日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

⑭ 血糖降下剤

号中外製薬株式会社総合研究所
内

⑮ 特 願 昭55-93853

⑯ 発 明 者 小泉益男

⑰ 出 願 昭55(1980)7月11日

東京都豊島区高田3丁目41番8

⑱ 発 明 者 本多成光

号中外製薬株式会社総合研究所

東京都豊島区高田3丁目41番8
号中外製薬株式会社総合研究所
内

⑲ 発 明 者 村上泰

東京都豊島区高田3丁目41番8

⑳ 発 明 者 永井秀明

号中外製薬株式会社総合研究所

東京都豊島区高田3丁目41番8
号中外製薬株式会社総合研究所
内

㉑ 出 願 人 中外製薬株式会社

東京都北区浮間5丁目5番1号

㉒ 発 明 者 日野原好和

㉓ 代 理 人 安藤憲章

東京都豊島区高田3丁目41番8

最終頁に続く

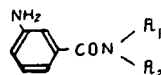
明 細 書

1. 発明の名称

血糖降下剤

2. 特許請求の範囲

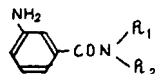
一般式



(式中、 R_1 及び R_2 は同一又は異って、水素原子、直鎖・分岐鎖・環状アルキル基、核に置換基を有し得るアラルキル基又は置換基を有し得るフェニル基を示す。) で表わされる化合物を有効成分とする血糖降下剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、次の一般式



[I]

(式中、 R_1 及び R_2 は同一又は異って、水素原子、直鎖・分岐鎖・環状アルキル基、核に置換基を有

し得るアラルキル基又は置換基を有し得るフェニル基を示す。) で表わされる化合物を有効成分とする血糖降下剤の発明である。

上式 [I] で表わされる化合物の中には、公知の化合物が含まれるが、それらの記載されている先行文献には血糖降下作用ないしそれを示唆する薬理作用は全く記載されていない。

上式 [I] で表わされる本発明の化合物は、例えば、以下の参考例に示すように、対応するメタニトロ安息香酸アミド類を常法により還元することにより容易に得ることができる。

参考例。

イソプロピルアミン 6 g、トリエチルアミン 15 ml 及びアセトン 200 ml の混合溶液に、氷冷攪拌下、メタニトロベンゾイルクロライド 18.6 g を徐々に加える。同温度で 30 分、次いで室温で 1 時間攪拌後反応溶液を 1 L の水に注ぎ、析出する結晶をろ取し、水洗後再結晶して無色針状晶のメタニトロ-N-イソプロピルベンズアミド(融点 131~132℃) 18.7 g を得た。この 5.2

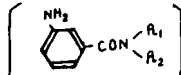
9、10%パラジウム-炭素0.5g及びエタノール100mlの混液に水素を通じ、常法により接触還元する。計算量の水素を吸収後触媒を除去し、反応液を減圧濃縮し、残渣をエタノールより再結晶して無色針状晶のメタアミノ-N-イソプロピルベンズアミド(化合物1)4.1gを得た。融点148~149℃。




元素分析値 分子式 $C_{10}H_{14}N_2O$ として













	C	H	N
理論値(%)	67.38	7.92	15.72
実測値(%)	67.35	7.94	15.69


上記と同様にして表1の化合物を得た。

なお、化合物25, 27及び29は油状で得られたので表中にハイマスペクトルの値を、欄外にNMRの値を記載した。

表-1 

化合物 No	置換基及び置換位置		分子式	融点 (℃)	収率 (%)	元素分析値					
	R ₁	R ₂				理論値(%)			実測値(%)		
						O	H	N	O	H	N
2	H	H	$C_7H_8N_2O$	77~78	81	61.75	5.92	20.58	61.71	5.96	20.55
3	"	CH ₃	$C_8H_{10}N_2O$	121~122	85	63.98	6.71	18.65	63.92	6.68	18.69
4	"	C ₂ H ₅	$C_9H_{12}N_2O$	70~71	76	65.83	7.37	17.06	65.72	7.28	17.19
5	"	n-C ₃ H ₇	$C_{10}H_{14}N_2O$	57~58	78	67.38	7.92	15.72	67.25	7.88	15.64
6	"	n-C ₄ H ₉	$C_{11}H_{16}N_2O$	112~113	75	68.72	8.39	14.57	68.70	8.37	14.50
7	"	sec-C ₄ H ₉	"	109~111	74	"			68.67	8.44	14.65
8	"	t-C ₄ H ₉	"	126~127	79	"			68.69	8.36	14.51
9	"	i-C ₄ H ₉	"	87~89	76	"			68.75	8.46	14.62
10	"		$C_{13}H_{18}N_2O$	147~148	84	71.52	8.31	12.83	71.58	8.35	12.76
11	"		$C_{13}H_{12}N_2O$	132~133	86	73.56	5.70	13.20	73.50	5.67	13.26
12	"		$C_{14}H_{14}N_2O$	88~89	84	74.31	6.24	12.38	74.24	6.20	13.45

No	置換基及び置換位置		分子式	融点 (°C)	収率 (%)	元素分析値					
	R ₁	R ₂				理論値(%)			実測値(%)		
						O	H	N	O	H	N
13	H		C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₃	83~84	76	66.16	5.92	10.29	65.98	5.88	10.35
14	"		C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₂	180~182	56	65.87	5.13	16.46	65.75	5.18	16.55
15	"		"	135~136	59	"	"	"	65.79	5.10	16.52
16	"		"	223~226	68	"	"	"	65.81	5.07	16.53
17	"		C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O	151~153	79	68.70	5.77	18.49	68.64	5.79	18.43
18	"		"	130~131	71	"	"	"	68.77	5.70	18.53
19	"		"	150~151	74	"	"	"	68.75	5.67	18.42
20	"		C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₃	231~233	59	65.62	4.72	10.93	65.71	4.66	11.02
21	"		C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O	96~97	73	74.31	6.24	12.38	74.25	6.19	12.49
22	"		C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O	94~95	80	74.97	6.71	11.66	74.92	6.75	11.61
23	"		C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂	109~110	79	70.29	6.29	10.93	70.34	6.32	10.89
24	"		C ₁₄ H ₁₃ ON ₂ O	131~132	67	64.49	5.03	10.75	64.42	5.00	10.79

No	置換基及び置換位置		分子式	融点 (°C)	収率 (%)	元素分析値					
	R ₁	R ₂				理論値(%)			実測値(%)		
						O	H	N	O	H	N
25	H		C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O	oil	62	ハイマススペクトル 240.1259			(#1) 240.1246		
26	CH ₃	CH ₃	C ₉ H ₁₂ N ₂ O	87~88	82	65.83	7.37	17.06	65.78	7.41	17.12
27	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	C ₁₃ H ₂₀ N ₂ O	oil	76	ハイマススペクトル 220.1571			(#2) 220.1580		
28	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	"	179~180	80	70.87	9.15	12.72	70.79	9.15	12.78
29	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O	oil	74	ハイマススペクトル 248.1883			(#3) 248.1875		
30	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	"	85~86	79	72.54	9.74	11.28	72.48	9.79	11.34

*1: NMR (CDCl₃) δ: 7.55~6.40 (10H, aromatic-H, -CONH-), 3.75 (2H, s, -NH₂),
3.45 (2H, t, J=6Hz, -CH₂-), 2.75 (2H, t, J=6Hz, -CH₂-)

*2: NMR (CDCl₃) δ: 7.35~6.50 (4H, aromatic-H), 3.90 (2H, s, -NH₂), 3.30 (4H,
t, J=6Hz, [-CH₂CH₂CH₂]₂), 1.60 (4H, sextet, J=6Hz, [-CH₂CH₂CH₂]₂), 0.85 (6H, t, J=6Hz, [-CH₂CH₂CH₂]₂)

*3: NMR (CDCl₃) δ: 7.15~6.40 (4H, aromatic-H), 4.00 (2H, s, -NH₂), 3.30 (4H,
br, [-CH₂CH₂CH₂CH₂]₂), 1.40 (8H, br, [-CH₂CH₂CH₂CH₂]₂), 0.90 (6H, br, [-CH₂CH₂CH₂CH₂]₂)

表 2

投与化合物	血糖値 (mg/dl) mean ± S. E. M.	血しょうインスリン (μU/dl) mean ± S. E. M.
正常マウス	157 ± 6	199 ± 40
なし(対照)	386 ± 21	43 ± 25
1	224 ± 19***	176 ± 37*
2	157 ± 16***	153 ± 46
3	260 ± 33*	213 ± 48*
4	248 ± 47*	192 ± 54
10	263 ± 36*	201 ± 38*
12	265 ± 32*	253 ± 56*
18	166 ± 35***	190 ± 51*
21	150 ± 6***	224 ± 30**
24	193 ± 41**	173 ± 63
25	210 ± 39**	184 ± 48*
26	267 ± 53	220 ± 37**

* : P < 0.05 ** : P < 0.01 *** : P < 0.001

このようにして得られる本発明の化合物は、優れたインスリン生合成促進作用及び血糖降下作用を有し、ヒトに対しては0.1～100mg/kgで有効で、1日1回0.1～100mg/kgの投与で24時間以上その効力を持続する。

投与に際しては、通常の製剤化に用いられる慣用手段により所望の剤形に成形された製剤が用いられる。

実施例 1.

1群5匹の5週令DDY系マウス(雄、体重25～30g)を16時間絶食後、本発明化合物(200mg/kg)の水溶液又はけん濁液を経口投与し、20分後にストレプトゾトシン200mg/kgを静脈内に投与した。24時間後に心臓から採血し、グルコースオキシダーゼ法により血中糖量を、また、二抗体法により血しょうインスリン量を測定した。測定結果を表2に例示する。

なお、表中の化合物番号は参考例の化合物番号に対応している。

実施例 2.

メタアミノベンズアミド(化合物2)	100部
リン酸水素カルシウム	58.5部
結晶セルロース	50部
コーンスターチ	40部
ステアリン酸カルシウム	1.5部

これらをよく混合し、常法により1錠250mgに打錠(有効成分100mg含有)し、血糖降下用錠剤として用いる。

実施例 3.

メタアミノ-N-ベンジルベンズアミド(化合物21)の40%水溶液を調製し、1アンプルに2mlずつ封入し、滅菌して血糖降下用注射剤として用いる。

出願人 中外製薬株式会社

代理人 安 藤 憲 章

第1頁の続き

②発明者 中野英樹

東京都豊島区高田3丁目41番8
号中外製薬株式会社総合研究所
内